

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.

This Page Blank (uspto)

DialogWeb[Guided Search](#)[new search](#)[favorites](#)[settings](#)[order](#)[cost](#)[logoff](#)[help](#) Targeted Search Records for: Derwent World Patents[save as alert...](#)[save strategy only...](#)Output Format: **Full Record**Output as: **Browser**Modify select
 all none[back to search](#)[back to picklist](#)**Records 1 of 1 In full Format**

1. 1/19/1 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

001817512

WPI Acc No: 1977-38498Y/197722

Hypotensive amino-quinazoline derivs. - with subst.
piperidine or piperazine substit.

Patent Assignee: SYNTHELABO (SYNO)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
FR 2321890	A	19770429			197722	B

Priority Applications (No Type Date): FR 7526228 A 19750826

Abstract (Basic): FR 2321890 A

Quinazoline derivs. of formula (I) and their pharmaceutically acceptable acid addition salts are new. In (I) -N is a piperidine or piperazine nucleus subst. in posn. 3 or 4 by R; R is -(CH₂)_n-(R₁)-COR₂, -NR₁R₃ or -CO₂-CH₂R₄; R₁ is H or 1-3C alkyl; R₂ is -OR₁, phenyl or furyl; n is 0 or 1; R₃ is 1-3 C alkyl or R₄ is 3-6C cycloalkyl; provided that -N R contains is not < 2 N atoms. (I) are hypotensives for human or veterinary use, for treatment of all forms of essential and secondary hypertension. Toxicity is low and activity is comparable with that of dihydrolazine. LD₅₀, rat, p.o., is typically >1 g/kg c.f. 0.44 g/kg for dihydralazine. Daily doses are e.g. 10-400 mg p.o. in units of 5-50 mg or 100 mg parenterally. A typical cpd. is 1-(4-amino-5,6-dimethoxyquinazol-2-)-4-(ethoxycarbonylamino)piperidine.

Title Terms: HYPOTENSIVE; AMINO; QUINAZOLINE; DERIVATIVE; SUBSTITUTE; PIPERIDINE; PIPERAZINE; SUBSTITUTE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): A61K-031/50; C07D-247/00;
C07D-401/04

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D06; B12-F05

Chemical Fragment Codes (M2):

01 H1 H2 H5 M123 M126 M136 M282 M283 M210 M211 M212 M213 M214 M231 M270
M311 M312 M313 M314 M332 M331 M321 M320 M342 M340 M380 M370 M391
D140 D740 F111 F433 F553 G100 M531 G530 G050 L460 H122 H123 H201
H202 H203 H211 J311 J331 J321 J211 H541 H542 M640 M650 M511 M512
M513 M521 M522 M530 M540 M541 P526 M710 M412 M902

This Page Blank (uspto)

©1997-2003 The Dialog Corporation - Version 2.2

This Page Blank (uspto)

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

BII
2 321 890

⑪ № de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1.

DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

②

N° 75 26228

⑤4) Nouveaux dérivés de la quinazoline, leurs sels, leur préparation et les médicaments qui en renferment.

⑤1) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 31/505; C 07 D 247/00, 401/04.

②2) Date de dépôt..... 26 août 1975, à 14 h 18 mn.

③3) ③2) ③1) Priorité revendiquée :

④1) Date de la mise à la disposition du public de la demande

B.O.P.I. — «Listes» n. 12 du 25-3-1977.

⑦1) Déposant : Société anonyme dite : SYNTHELABO, résidant en France.

⑦2) Invention de :

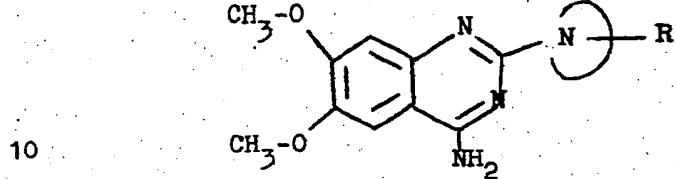
⑦3) Titulaire : *Idem* ⑦1)

⑦4) Mandataire :

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés aminés de la quinazoline, répondant à la formule générale I et leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que la méthode de préparation de ces composés et les médicaments qui en renferment en tant que principes actifs



10 dans la formule (I)

-N- représente un noyau de pipéridine ou de pipérazine et
15 R représente un substituant en position 3 ou 4 de ce noyau, choisi dans le groupe constitué par :
- les radicaux azotés $-(CH_2)_n-NCOR_2$, dans lesquels R₁ repré-

sente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en chaîne linéaire 20 ou ramifiée renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, R₂ représente un radical OR₁, phényle ou et n représente zéro ou 1 ;
- ou les radicaux aminés $-N(R_1)R_3$, dans lesquels R₁ possède

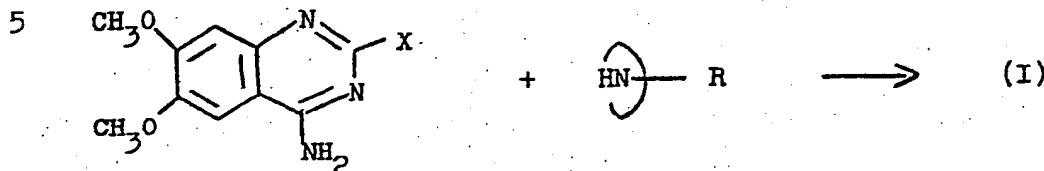
25 les significations déjà précisées et R₃ représente un radical alkyle, en chaîne linéaire ou ramifiée, renfermant 1 à 3 atomes de carbone ou le radical $-CH_2-\img{cyclic_radical_structure}{}$

30 - ou les radicaux cycloalkylalcoxycarbonyle $-COOCH_2R_4$, R₄ représentant un reste cyclo-alkyle renfermant 3 à 6 atomes de carbone,
avec la condition que l'ensemble -N- R renferme au moins deux atomes d'azote.

35 Les composés de l'invention sont des médicaments utilisables en thérapeutique humaine et vétérinaire, notamment comme hypotenseurs. Ce sont également des intermédiaires de synthèse chimique, pouvant servir, notamment, à la préparation d'ammoniums quaternaires et de dérivés de condensation sur la

fonction NH₂ libre, tels que des dérivés diazonium ou des amides.

On peut les préparer par application de méthodes connues et, le plus aisément, selon le schéma réactionnel suivant



10 dans lequel X représente un atome d'halogène, en particulier de chlore.

Les matières premières sont préparées de façons diverses, comme il ressortira des exemples et du tableau I.

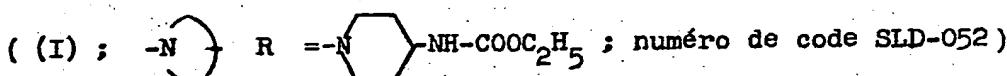
La réaction de condensation entre le dérivé halogéné de quinazoline et la pipéridine ou la pipérazine substituées est effectuée de préférence à la température du reflux d'un solvant polaire, tel un glycol ou un alcool aliphatique linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un mélange de ces solvants. On peut opérer en milieu alcalinisé, notamment par un alcoolate inférieur de métal alcalin et/ou en présence d'un accepteur de l'acide halogénhydrique formé, par exemple une base tertiaire telle la pyridine, la triéthylamine, un dérivé de pipécoline etc... .

Les exemples non limitatifs ci-après illustrent la réalisation de l'invention.

EXEMPLE 1 :

(Amino-4 diméthoxy-5,6 quinazolyl-2)-1-(éthoxycarbonylamino)-4 pipéridine et son chlorhydrate.

30



A 1 g d'amino-4 chloro-2 diméthoxy-6,7 quinazoline, 35 on ajoute l'éthoxycarbonylamino-4 pipéridine (préparé extemporellement par évaporation à siccité de 0,87 g du chlorhydrate de la base et d'un équivalent de méthylate de sodium dissous dans le méthanol) et 10 ml d'alcool isoamylique. Après 3 heures de chauffage à la température du reflux on refroidit le milieu

réactionnel et on isole par filtration le chlorhydrate du dérivé de quinazoline désiré. On lave ce sel par du tétrahydrofurane, et on le met en suspension, sous agitation vigoureuse, dans un mélange de chloroforme et d'une solution diluée de carbonate acide de sodium. Lorsque toutes les particules solides ont disparu, la phase chloroformique est lavée avec de l'eau, puis séchée et évaporée. On filtre la base ainsi obtenue sur colonne de silice (éluant : acétone). On recueille l'(amino-4 diméthoxy-5,6 quinazolyl-2)-1 (éthoxycarbonylamino)-4 pipéridine avec un rendement de 80 %. Le composé fond à 140°.

10 Analyse :

Calculé % (avec 0,6 % d' H_2O)

C = 57,24 ; H = 6,74 ; N = 18,54 ; O = 17,48

Trouvé %

15 C = 57,08 ; H = 6,67 ; N = 18,64 ; O = 17,34

Pour obtenir le chlorhydrate de l'éthoxycarbonylamino-4 pipéridine, on prépare tout d'abord, successivement, la benzyl-1 pipéridinone-oxime-4, puis la benzyl-1 amino-4 pipéridine, f. 270°.

20 Cf. Brookes et coll J. Chem. Soc. 1957,
p. 3165 - 3172 et Harpe et Chignell J. Med. Chem. 1964, 7,
729-327.

Puis on continue de la façon suivante :

On ajoute 1,05 équivalent de chloroformiate

25 d'éthyle à une solution chloroformique de 20 g de benzyl-1 amino-4 pipéridine. On verse ensuite le mélange réactionnel dans une solution aqueuse de carbonate de sodium. On lave la phase organique avec de l'eau et on la sèche, puis on évapore le solvant. On obtient ainsi la benzyl-1 éthoxycarbonylamino-4 pipéridine,

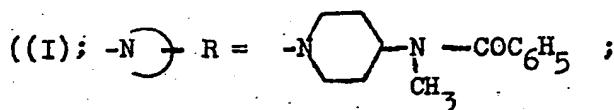
30 f. 80°, avec un rendement théorique.

20 g de ce composé, en solution dans l'acide acétique, sont alors débenzylés par réduction sur carbone palladié à 10 %, à une température de 80° environ. La réduction est totale en 8 - 10 heures. On chasse l'acide acétique sous pression réduite et on reprend le résidu par de l'isopropanol. On ajoute de l'acide chlorhydrique dissous dans de l'éther et on recueille le chlorhydrate de l'éthoxy-carbonylamino-4 pipéridine qui est recristallisé dans l'isopropanol. Ce sel, obtenu avec un rendement de 70 % fond à 210°.

EXEMPLE 2 :

(Amino-4 diméthoxy-6,7 quinazolyl-2)-1
(N-méthyl-benzamido)-4 pipéridine et son
chlorhydrate

5



N° de code : SLD - 066)

Dans 70 ml d'alcool isoamylique, on introduit
 10 5,5 g d'amino-4 chloro-2 diméthoxy-6,7 quinazoline (0,023 mole)
 et 5,2 g de (N-méthyl-benzamido)-4 pipéridine et on chauffe
 pendant 4 heures à la température du reflux. On filtre à chaud
 le précipité qui se forme et on le lave abondamment avec du té-
 trahydrofurane, puis avec de l'éther. On recueille ainsi 8,5 g
 15 de chlorhydrate de l'(amino-4 diméthoxy-6,7 quinazolyl-2)-1
 (N-méthylbenzamido)-4 pipéridine, ce qui représente un rendement
 de 81 %.

Le point de fusion du composé est supérieur à
 250°.

20 Analyse :

Calculé %	C : 60,32	H : 6,16	N : 15,29	O : 10,48	Cl [⊖] : 7,74
	60,16	6,20	15,24	10,35	7,77
Trouvé %	60,37	6,21	15,37	-	-

Pour obtenir la (N-méthyl-benzamido)-4 pipéridine,
 25 on opère comme suit :

la benzyl-1 amino-4 pipéridine préparée selon la
 méthode décrite dans l'exemple 1, est formylée par réaction au
 reflux avec du formiate d'éthyle. On obtient la benzyl-1 formyl-
 amino-4 pipéridine, f. 70°, avec un rendement quantitatif.

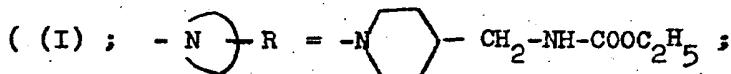
30 30 g de ce composé (0,137 mole), en solution
 dans 50 ml d'éther anhydre, sont introduits en 30 minutes dans
 200 ml du même solvant renfermant 10 g (0,26 mole) d'hydrure de
 lithium-aluminium en suspension. Après 3 heures de chauffage à
 la température de reflux, on hydrolyse le milieu avec 50 ml d'eau,
 35 en refroidissant au bain de glace. On filtre le résidu insoluble,
 on le lave avec de l'éther et on concentre les phases éthérrées
 réunies.

Le résidu est distillé et fournit 24 g (rdt 89 %) de benzyl-1 méthylamino-4 pipéridine, eb. 106°/0,05 mm de Hg. A 23 g de ce dernier composé (0,11 mole) dissous dans 100 ml de chloroforme, on ajoute goutte à goutte, en refroidissant par un bain d'eau, 16,8 g (0,12 mole) de chlorure de benzoyle dissous dans 20 ml de chloroforme. On chauffe le mélange réactionnel pendant 15 minutes à 50°, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau. Après addition de carbonate de sodium et agitation, on sépare la phase chloroformique qu'on sèche ; puis on évapore le solvant. On recueille ainsi la benzyl-1 (N-méthyl benzamido)-4 pipéridine avec un rendement de 92 %. Le composé fond à 100°.

La débenzylation est effectuée de façon habituelle.

EXEMPLE 3 :

15 (Amino-4 diméthoxy-6,7 quinazolyl-2)-1(éthoxy-carbonylaminométhyl)-4 pipéridine.



N° de code SLD - 150)

20 Dans 70 ml d'alcool isoamyllique, on introduit 6 g de chlorhydrate d'éthoxycarbonylamino-méthyl-4 pipéridine et 6,4 ml de méthylate de sodium 4,2N ; puis on ajoute en une fois 5,86 g d'amino-4 chloro-2 diméthoxy-6,7 quinazoline (0,9 équivalent) et on chauffe à la température du reflux pendant 12 heures. On ajoute alors à chaud (70°) 200 ml de tétrahydrofurane et on filtre le précipité obtenu après refroidissement. Ce précipité est mis en suspension dans un mélange de chlorure de méthylène et de solution aqueuse diluée de carbonate acide de sodium et l'on agite pendant 1 heure jusqu'à dissolution. Après élimination d'un léger insoluble, on décante la phase organique, que l'on sèche. On évapore le solvant et, par trituration du résidu avec de l'éther de pétrole, on obtient 4 g d'(amino-4 diméthoxy-6,7 quinazolyl-2)-1 éthoxy carbonylaminométhyl-4 pipéridine, ce qui représente un rendement de 42 %.

35 Ce composé présente une fusion pâteuse à 105° environ.

Analyse :

Calculé %	C : 58,60	H : 6,99	N : 17,98	O : 16,43
Trouvé %	58,71	7,23	17,70	16,31
40	58,75	7,30	17,89	-

On prépare comme suit l'éthoxycarbonylaminométhyl-4 pipéridine de départ :

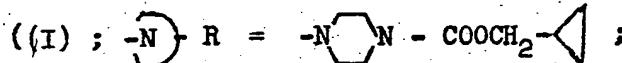
on ajoute goutte à goutte, à -30° environ, sous atmosphère d'azote, 7,5 g de chloroformiate d'éthyle (0,5 équivalent) dissous dans 50 ml de chloroforme, à 15 g d'aminométhyl-4 pyridine diluée dans 150 ml du même solvant. On laisse le mélange revenir à la température ambiante et on filtre le chlorhydrate de l'aminométhyl-4 pyridine qui s'est formé. On lave la phase liquide, 2 fois, avec de l'eau, on la séche, on évapore le solvant et on obtient l'éthoxycarbonylaminométhyl-4 pyridine sous forme d'une huile jaune qui bout à 140° / 5×10^{-2} mm de Hg. Le rendement est de 85 %.

On dissout 12,6 g de ce composé dans 200 ml d'acide acétique. La solution se colore en rouge très intense. Après avoir ajouté 5 g de rhodium sur charbon, on soumet le mélange à une hydrogénéation dans un autoclave de 250 ml. Si on opère à 50° sous 10 kg de pression, la réduction est totale en une heure. Le catalyseur est alors filtré et l'acide acétique distillé. On traite le résidu, dissous dans de l'acétone, par un équivalent d'acide chlorhydrique dissous dans de l'éther. Le chlorhydrate d'éthoxycarbonylaminométhyl-4 pipéridine cristallise lentement. On l'obtient avec un rendement de 90,5 %.

Ce sel fond à 160°.

EXEMPLE 4 :

(Amino-4 diméthoxy-6,7 quinazolyl-2)-1 cyclopropylméthoxycarbonyl-4 pipérazine et son chlorhydrate



N° de code SLD-171).

Dans une fiole d'Erlenmeyer de 250 ml, on porte à la température du reflux pendant 3 heures un mélange d'amino-4-chloro-2 diméthoxy-6,7 quinazoline (4,8 g = 0,02 mole) et de cyclopropylméthoxy carbonyl-1 pipérazine (4,2 g = 0,023 mole) dans 100 ml d'alcool isoamylique. On refroidit, on essore le précipité formé et on le rince avec, d'abord, du tétrahydrofurane, puis de l'éther. Après séchage, on recueille le chlorhydrate brut d'(amino-4 diméthoxy-6,7 quinazolyl-2)-1 cyclopropylméthoxy-carbonyl-4 pipérazine que l'on recristallise dans l'éthanol.

On obtient 6,75 g du sel purifié, soit un rendement de 79,7 %. Ce chlorhydrate fond à 262°.

Analyse :

Calculé% (avec 0,52 % d'eau)

5	C : 53,55 ;	H : 6,21 ;	N : 16,43	Cl ⁻ : 8,32
Trouvé %	53,57	6,45	16,35	8,51
	53,51	6,41	16,32	8,35

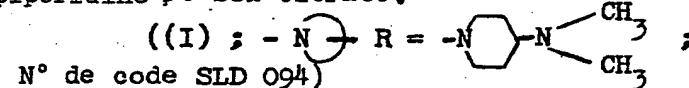
On prépare comme suit la cyclopropylméthoxy-carbonyl-1 pipérazine de départ :

10 dans un ballon à distiller de 250 ml, muni d'un agitateur électromagnétique, on place 25 g (0,158 mole) d'éthoxy-carbonyl-1 pipérazine, 21,6 g (0,3 mole) de cyclopropyl-carbinol et 100 ml de benzène anhydre. On distille lentement afin d'éliminer toute trace d'humidité et on ajoute, en 3 fois, 50 mg de sodium.

15 On poursuit une très lente distillation pour éliminer l'éthanol qui se forme, la température du bain atteignant 145° après 3 heures de distillation. On refroidit alors et on ajoute de l'éther. On sépare la phase éthérée, on évapore le solvant et on rectifie le résidu, par deux fois, sous pression réduite.

20 On recueille 16,5 g (rendement 57 %) de cyclopropylméthoxy-carbonyl-1 pipérazine qui bout à 105 - 115°/0,05 mm de Hg.

EXEMPLE 5 : (Amino-4 diméthoxy-6,7 quinazolyl-2)-1 diméthylamino-4 pipéridine et son citrate.



25 On chauffe à la température du reflux, pendant 4 heures, 6 g (1 équivalent) d'amino-4 chloro-2 diméthoxy-6,7 quinazoline et 3,4 g (1,05 équivalent) de diméthylamino-4 pipéridine dans 70 ml d'alcool isoamylique. En cours de réaction, on introduit à nouveau un excès de 10 % de diméthylamino-4 pipéridine.

30 On évapore ensuite l'alcool isoamylique et l'on reprend le résidu par de l'éther ou du tétrahydrofurane. La solution de chlorhydrate brut ainsi obtenue est traitée par une solution diluée de carbonate acide de sodium, puis extraite par le chlorure de méthylène. On obtient ainsi par évaporation l'(amino-4 diméthoxy-6,7 quinazolyl-2)-1 diméthylamino-4 pipéridine qu'on recristallise dans le toluène. Cette base fond à 210°.

Analyse :

Calculé %	C : 61,61	H : 7,60	N : 21,13	O : 9,66
	61,54	6,98	21,02	9,64
Trouvé %	61,53	7,27	21,16	-

5 On prépare extemporanément une solution de bi-citrate de la base, en dissolvant dans l'eau les quantités convenables de la quinazoline substituée et d'acide citrique.

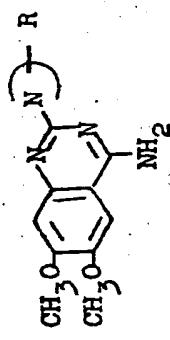
EXEMPLES 6 à 13 :

Le tableau I présente un certain nombre d'autres 10 composés de la série avec leurs caractères, ainsi que ceux des principales matières premières. Ces composés ont été préparés par des méthodes similaires à celles décrites dans les exemples 1 à 5 auxquelles des variantes mineures ont dû être parfois apportées.

Pour tous les composés faisant l'objet des exemples 15 1 à 13, les analyses ont été conformes à la théorie et les spectres I.R. et R.M.N. ont confirmé la structure des composés préparés.

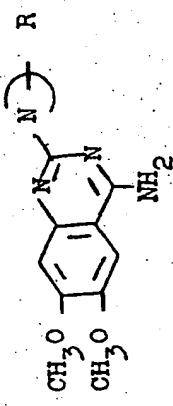
(Voir tableau I page suivante)

TABLEAU I



Exemple N°	Numéro de Code	-N(R)	Caractères	Matières premières principales
6	SLD 047	-N(piperidin-1-yl)-CO-C ₆ H ₅	Base f. 250° Base f. 137°	HN-piperidin-1-yl-NH-CO-C ₆ H ₅ Base f.
7	SLD 093	-N(piperidin-1-yl)-COOC ₂ H ₅	Chlorhydrate f. > 260°	HN-piperidin-1-yl-N(CH ₃)-COOC ₂ H ₅ Chlorhydrate f. 215°
8	SLD 172	-N(piperidin-1-yl)-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -O-CH ₂	Chlorhydrate f. 252°	HN-piperidin-1-yl-N(CH ₃)-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -O-CH ₂ E.b. 150-160°/0,05 mm Hg
9	SLD 174	-N(piperidin-1-yl)-CH ₂ -N(CH ₃)-COOC ₂ H ₅	Chlorhydrate f. 150° envoi- ron (déc.)	HN-piperidin-1-yl-N(CH ₃)-CH ₂ -N(CH ₃)-COOC ₂ H ₅ Base f. 90°
10	SLD 182	-N(piperidin-1-yl)-CH ₂ -CO-C(=O)O	Base f. 150° envoi- ron (déc.)	HN-piperidin-1-yl-N(CH ₃)-CH ₂ -CO-C(=O)O-NHCH ₃ Base Déc. 260°

TABLEAU I (suite et fin)



Exemple N°	Numéro de Code	-N- R	Caractères	Matières premières principales
11	SLD 183		Chlorhydrate f. 235°	
12	SLD 201		Chlorhydrate f. 270°	
13	SLD 211		Chlorhydrate f. 230°	

Les composés de l'invention ont été soumis à une série d'essais pharmacologiques qui ont révélé leurs intéressantes propriétés antihypertensives. La substance de référence choisie a été le sulfate de dihydralazine.

5 Toxicité aiguë

Les essais ont porté sur des rats mâles, pesant 100 à 130 g, de race Wistar (Charles River). Les composés ont été administrés par voie orale et la dose létale 50 % (LD_{50}) a été calculée graphiquement.

10 Les résultats sont rassemblés dans le tableau II.

T A B L E A U II

15	Composé	LD ₅₀ (Rats) g/kg, per os	Composé	LD ₅₀ (Rats) g/kg, per os
20	SLD 052	> 1 (aucune mortalité à 1 g/kg)	SLD 174	0,66
	SLD 066	1	SLD 182	> 1
25	SLD 093	> 1	SLD 183	> 1
	SLD 094	> 1	SLD 201	> 1
	SLD 150	> 1	SLD 211	> 1
30	SLD 171	1,150	Sulfate de dihydralazine	0,40
	SLD 172	> 1		

Le tableau II montre que les composés de formule (I) possèdent une très faible toxicité, inférieure à celle de la substance de référence.

ACTION ANTIHYPERTENSIVE.

On a réalisé les expériences sur des rats mâles spontanément hypertendus (souche Okamoto), âgés d'au moins 14 semaines. La pression systolique a été mesurée selon la technique décrite par Gérold et Tschirky (Arzneim-Forsch. 1968, 18, 1285). Les composés étaient administrés par voie orale à la dose uniforme de 10 mg/kg.

Le tableau III rassemble les résultats obtenus, qui sont exprimés en variation pour cent de la pression initiale (formule (A)), 2 heures, 4 heures et 24 heures après l'administration du composé (I) ou de la substance de référence. Un astérisque indique que la réponse est significative ($P < 0,05$) dans le t-test des séries appariées ou non.

$$(A) \text{ Variation \%} = \left(\frac{\text{Pression sanguine au temps } 0 - \text{Pression sanguine au temps } 2, 4 \text{ ou } 24 \text{ h}}{\text{Pression sanguine au temps } 0} \right) \times 100$$

T A B L E A U III

	Composé	Nombre d'animaux	Variation % de la pression sanguine		
			2 h après administration	4 h après administration	24 h après administration
	SLD-052	6	-31 *	-24 *	-7
20	SLD-066	6	-30 *	-24 *	+1
25	SLD-093	6	-14 *	-16	-6
	SLD-094	6	-8	-15 *	-9
	SLD-150	5	-20 *	-28 *	+4
30	SLD-171	5	-27 *	-22 *	-11
	SLD-174	5	-28 *	-33 *	+9
	SLD-182	6	-10	-11 *	0
	SLD-183	6	-32 *	-33 *	-9 *
	SLD-201	5	-22 *	-28 *	-6
	SLD-211	5	-33 *	-35 *	-3
35	Sulfate de dihydralazine	5	-37 *	-29 *	-10
	Placebo	74	-2	-2	0

D'après les chiffres présentés dans le tableau III, les composés de formule (I) possèdent donc une activité anti-hypertensive du même ordre de grandeur que celle de la substance de référence. Mais, comme ils sont moins toxiques que celle-ci, leur marge thérapeutique est plus large et leur confère une plus grande souplesse d'utilisation.

Les résultats décrits montrent que les composés de l'invention sont des médicaments utilisables en thérapeutique humaine et vétérinaire, notamment dans le traitement de toutes les formes d'hypertension essentielle ou secondaire. Ils doivent leur intérêt thérapeutique tout particulier à leur faible toxicité.

L'invention comprend, par conséquent, toutes compositions pharmaceutiques renfermant les composés (I) comme 15 principes actifs, en association avec tous excipients appropriés à leur administration, en particulier par voie orale, endorectale ou parentérale. Ces compositions pharmaceutiques peuvent également contenir d'autres substances médicamenteuses avec lesquelles les composés (I) sont pharmacologiquement et thérapeutiquement compatibles.

Pour l'administration par voie orale, on utilise toutes les formes usuelles appropriées à cette voie, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, cachets, solutions ou suspensions buvables, le poids unitaire de principe actif pouvant varier 25 entre 5 et 50 mg et la posologie quotidienne entre 10 et 400 mg.

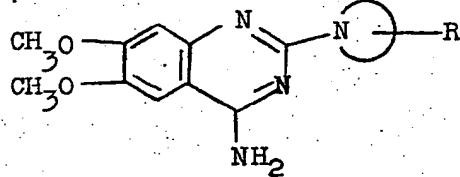
Pour l'administration par voie endorectale on utilise des suppositoires constitués par une suspension de principe actif dans une base usuelle pour suppositoires, le poids unitaire de principe actif pouvant varier entre 10 et 100 mg et la posologie 30 quotidienne entre 10 et 400 mg.

Pour l'administration par voie parentérale, on utilise des solutés préparés à l'avance ou extemporanément tamponnés à pH physiologique. Ces solutés renferment, sous un volume de 1 à 5 ml, 1 à 20 mg de principe actif. En pratique, on les répartit 35 en ampoules d'une contenance de 1 à 5 ml, pour administration par injection intramusculaire ou intraveineuse, ou pour administration par infusion intraveineuse lente. La dose quotidienne par voie parentérale peut varier entre 1 et 100 mg.

REVENDICATIONS

1.- Nouveaux dérivés aminés de la quinazoline répondant à la formule générale I

5



(I)

dans laquelle

 $\text{-N}(\text{ })$

représente un noyau de pipéridine ou de pipérazine, et
R représente un substituant en position 3 ou 4 de ce
noyau, choisi dans le groupe constitué par :

10

- les radicaux azotés $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}^{\text{COR}_2}_{\text{R}_1}$, dans lesquels R_1

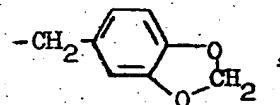
15

représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle en chaîne linéaire ou ramifiée renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, R_2 représente un radical $-\text{OR}_1$, phényle ou furyle et n représente zéro ou 1,

15

- ou les radicaux aminés $-\text{N}^{\text{H}_1}_{\text{R}_3}$, dans lesquels R_1 possède les significations déjà précisées et R_3 représente un radical alkyle, en chaîne linéaire ou ramifiée, renfermant 1 à 3 atomes de carbone ou le radical

20



25

- ou les radicaux cycloalcoxy carbonyle $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{R}_4$, R_4 représentant un reste cycloalkyle renfermant 3 à 6 atomes de carbone,

avec la condition que l'ensemble $\text{-N}(\text{ })-\text{R}$ renferme au moins deux atomes d'azote.

30

2.- Sels d'addition des composés selon la revendication 1, aux acides pharmaceutiquement acceptables.

3.- Composés selon la revendication 1, dans lesquels

$\text{-N}(\text{ })$ représente un noyau de pipéridine et -R représente un radical $-\text{NH}-\text{COOC}_2\text{H}_5$ ou $-\text{N}^{\text{CH}_3}-\text{COOC}_2\text{H}_5$ en position 3 ou 4 de ce noyau, et

leurs sels.

4.- Composés selon la revendication 1, dans lesquels -N○ représente un noyau de pipéridine et -R représente un radical

$\text{-NHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{-N-COC}_6\text{H}_5$ ou $\text{-N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$, en position 4 de ce

5 noyau, et leurs sels.

5.- Composés selon la revendication 1, dans lesquels -N○ représente un noyau de pipéridine et -R représente un radical

$\text{-CH}_2\text{-NHCOOC}_2\text{H}_5$, $\text{-CH}_2\text{-N-COOC}_2\text{H}_5$ ou $\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{CO}$, en po-

10 sition 4 de ce noyau et leurs sels.

6.- Composés selon la revendication 1, dans lesquels -N○ représente un noyau de pipéridine et -R représente un radical

$\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ en position 4 de ce noyau, ou un radical $\text{-N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$

15 en position 3, et leurs sels.

7.- Composés selon la revendication 1, dans lesquels -N○ représente un noyau de pipérazine et -R représente un radi-

cal -COO-CH_2 en position 4 de ce noyau et ses sels.

8.- Médicament renfermant comme principe actif l'un au moins des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

9.- Médicament renfermant parmi ses principes actifs l'un au moins des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

25 10.- Méthode de préparation des composés selon la revendication 1 qui consiste à faire réagir une amino-4 diméthoxy-6,7 halogéno-2 quinazoline avec un hétérocycle de formule $\text{H-N}(\text{R})$, à la température du reflux d'un solvant polaire, tel un glycol ou un alcool aliphatique linéaire ou ramifié renfermant 30 1 à 6 atomes de carbone, ou un mélange de ces solvants, les symboles -N○ et -R ayant les significations précisées dans la revendication 1.

11.- Méthode de préparation selon la revendication 10, caractérisée par le fait que l'halogène en position 2 de la quinazoline est le chlore et que le solvant est l'alcool isoamylique.

35 12.- Méthode de préparation selon l'une quelconque

des revendications 10 ou 11, caractérisée par le fait que l'on opère en milieu alcalinisé, notamment par un alcoolate inférieur de métal alcalin et/ou en présence d'un accepteur de l'acide halogénhydrique formé, choisi parmi les bases tertiaires.

This Page Blank (uspto)